

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 350 mg daptomycin.

1 ml indeholder 50 mg daptomycin efter rekonstitution med 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 500 mg daptomycin.

1 ml indeholder 50 mg daptomycin efter rekonstitution med 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

En lysegul til lysebrun, frysetørret masse eller pulver.

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

En lysegul til lysebrun, frysetørret masse eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Daptomycin Hospira er indiceret til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.4 og 5.1):

- Voksne og pædiatriske (i alderen 1-17 år) patienter med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner (cSSTI).
- Voksne patienter med højresidig infektiøs endocarditis (RIE) som følge af *Staphylococcus aureus*. Beslutningen om at anvende daptomycin bør tage højde for organismens antibakterielle følsomhed, og bør være baseret på ekspert-rådgivning (se pkt. 4.4 og 5.1).
- Voksne og pædiatriske (i alderen 1-17 år) patienter med *Staphylococcus aureus* bakteræmi (SAB). Hos voksne skal anvendelse ved bakteræmi være associeret med RIE eller med cSSTI, mens anvendelse ved bakteræmi hos pædiatriske patienter skal være associeret med cSSTI.

Daptomycin er kun aktiv imod grampositive bakterier (se pkt. 5.1). Ved blandede infektioner, hvor der er mistanke om gramnegative og/eller visse typer anærobe bakterier, bør daptomycin administreres sammen med et eller flere hensigtsmæssige antibakterielle lægemidler.

Officielle retningslinjer angående hensigtsmæssig brug af antibakterielle lægemidler bør tages i betragtning.

4.2 Dosering og administration

Kliniske forsøg anvendte infusion af daptomycin til patienter over mindst 30 minutter. Der er ingen klinisk erfaring fra patienter med administration af daptomycin som injektion over 2 minutter. Denne administrationsvej er kun undersøgt hos raske frivillige. Ved sammenligning med den samme dosis givet som intravenøs infusion over 30 minutter er der dog ingen klinisk relevant forskel i farmakokinetikken og sikkerhedsprofilen af daptomycin (se pkt. 4.8 og 5.2).

Dosering

Voksne

- cSSTI uden samtidig SAB: daptomycin 4 mg/kg administreres en gang i døgnet i 7-14 dage, eller indtil infektionen er forsvundet (se pkt. 5.1).
- cSSTI med samtidig SAB: daptomycin 6 mg/kg administreres en gang i døgnet. Se nedenfor for dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion. Det kan være nødvendigt, at behandlingen varer længere end 14 dage i overensstemmelse med den forventede risiko for komplikationer hos den individuelle patient.
- Kendt eller formodet RIE som følge af *Staphylococcus aureus*: daptomycin 6 mg/kg administreres en gang i døgnet. Se nedenfor for dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion. Varigheden af behandlingen bør være i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

Daptomycin Hospira administreres intravenøst i 0,9% natriumchloridopløsning til parenteral anvendelse (se pkt. 6.6). Daptomycin Hospira bør ikke anvendes oftere end en gang dagligt.

Kreatinkinase (CK)-niveauet skal monitoreres ved *baseline* og med regelmæssige mellemrum (mindst en gang om ugen) under behandlingen (se pkt. 4.4).

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Daptomycin elimineres primært via nyrerne.

Da der er begrænset klinisk erfaring (se tabel og fodnoter nedenfor) bør daptomycin kun anvendes til voksne patienter med nedsat nyrefunktion af enhver grad (kreatininclearance [CrCl] <80 ml/min.), når den forventede kliniske fordel opvejer den potentielle risiko. Behandlingsrespons, nyrefunktion og kreatinkinase- (CK) niveauer skal monitoreres tæt hos alle patienter med nedsat nyrefunktion uanset grad (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisregimet for daptomycin hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke fastlagt.

Tabel 1 Dosisjustering hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion afhængigt af indikation og kreatininclearance

Indikation	Kreatininclearance	Dosisanbefaling	Kommentarer
cSSTI uden SAB	≥ 30 ml/min.	4 mg/kg en gang dagligt	Se pkt. 5.1.
	<30 ml/min.	4 mg/kg hver 48. time	(1, 2)
RIE eller cSSTI associeret med SAB	≥ 30 ml/min.	6 mg/kg en gang dagligt	Se pkt. 5.1.
	<30 ml/min.	6 mg/kg hver 48. time	(1, 2)
cSSTI = komplicerede hud- og bløddelsinfektioner; SAB = <i>S. aureus</i> bakteræmi			

Indikation	Kreatininclearance	Dosisanbefaling	Kommentarer
(1) Sikkerhed og virkning ved justering af dosisintervallet er ikke blevet evalueret i kontrollerede kliniske forsøg, og anbefalingen er baseret på farmakokinetiske forsøg og modelleringsresultater (se pkt. 4.4 og 5.2). (2) De samme dosisjusteringer, som er baseret på farmakokinetiske data i frivillige, inklusive resultater fra farmakokinetisk modellering, anbefales hos voksne patienter, der får hæmodialyse (HD) eller kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD). Når det er muligt, bør Daptomycin Hospira administreres på dialysedagene efter afsluttet dialyse (se pkt. 5.2).			

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt med dosisjustering, når daptomycin administreres til patienter, der har let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data fra patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Hvis daptomycin administreres til sådanne patienter, bør der derfor udvises forsigtighed.

Ældre patienter

De anbefalede doseringer bør anvendes til ældre patienter, medmindre der foreligger svært nedsat nyrefunktion (se ovenfor og pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (i alderen 1-17 år)

Tabel 2 Anbefalede dosisregimer for pædiatriske patienter baseret på alder og indikation

Aldersgruppe	Indikation			
	cSSTI uden SAB		cSSTI associeret med SAB	
	Dosisregime	Behandlings-varighed	Dosisregime	Behandlings-varighed
12-17 år	5 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter	Op til 14 dage	7 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter	(1)
7-11 år	7 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter		9 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 30 minutter	
2-6 år	9 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter		12 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter	
1 til < 2 år	10 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter		12 mg/kg en gang hver 24. time som infusion over 60 minutter	
cSSTI = komplicerede hud- og bløddelsinfektioner; SAB = <i>S. aureus</i> bakteriæmi; (1) Minimumsvarighed af behandling med Daptomycin Hospira for SAB hos pædiatriske patienter skal være i overensstemmelse med den opfattede risiko for komplikationer hos den enkelte patient. Det kan være nødvendigt, at behandlingen med Daptomycin Hospira varer længere end 14 dage i overensstemmelse med den opfattede risiko for komplikationer hos den enkelte patient. I SAB-forsøget med pædiatriske patienter var den gennemsnitlige varighed af intravenøst Daptomycin Hospira 12 dage med et interval på 1-44 dage. Varigheden af behandlingen skal være i overensstemmelse med tilgængelige officielle anbefalinger.				

Daptomycin Hospira administreres intravenøst i 0,9% natriumchloridopløsning til parenteral anvendelse (se pkt. 6.6). Daptomycin Hospira bør ikke anvendes oftere end en gang dagligt.

Kreatinkinase skal måles ved *baseline* og med regelmæssige intervaller (mindst en gang ugentligt) under behandlingen (se pkt. 4.4).

Daptomycin bør ikke gives til børn under 1 år på grund af risiko for potentielle virkninger på det muskulære system, det neuromuskulære system og/eller nervesystemerne (det perifere og/eller centrale), som blev observeret hos neonatale hunde (se pkt. 5.3).

Administration

Hos voksne indgives daptomycin som intravenøs infusion (se pkt. 6.6) over 30 minutter eller som intravenøs injektion (se pkt. 6.6) over 2 minutter.

Hos pædiatriske patienter i alderen 7-17 år indgives Daptomycin Hospira som intravenøs infusion over 30 minutter (se pkt. 6.6). Hos pædiatriske patienter i alderen 1-6 år indgives Daptomycin Hospira som intravenøs infusion over 60 minutter (se pkt. 6.6).

Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin Hospira har en klar gul til lys brun farve.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Hvis et infektionsfokus udover cSSTI eller RIE identificeres efter initieringen af behandling med Daptomycin Hospira, bør det overvejes, om der skal startes alternativ antibakteriel behandling, som har vist effekt i behandlingen af den specifikke tilstedeværende type infektion(er).

Anafylaksi/overfølsomhedsreaktioner

Anafylaksi/overfølsomhedsreaktioner ved brug af daptomycin har været rapporteret. Hvis en allergisk reaktion over for Daptomycin Hospira opstår, skal behandlingen seponeres, og passende behandling initieres.

Pneumoni

Kliniske forsøg har vist, at daptomycin ikke har effekt på pneumoni. Daptomycin Hospira er derfor ikke indiceret til behandling af pneumoni.

RIE som følge af *Staphylococcus aureus*

Kliniske data om anvendelsen af daptomycin til behandling af RIE som følge af *Staphylococcus aureus* er begrænset til 19 voksne patienter (se "Klinisk virkning hos voksne" i pkt. 5.1). Daptomycins sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år med højresidig infektiøs endocarditis (RIE) som følge af *Staphylococcus aureus* er ikke klarlagt.

Hos patienter med protesiske hjerteklapinfektion eller venstresidigt infektiøs endocarditis som følge af *Staphylococcus aureus* er effekten af daptomycin ikke blevet vist.

Dybtsiddende infektioner

Patienter med dybtsiddende infektioner bør få foretaget ethvert nødvendigt kirurgisk indgreb (f.eks. oprensning, fjernelse af proteser, kirurgisk udskiftning af hjerteklappen) uden forsinkelse.

Enterokok-infektioner

Der er utilstrækkeligt bevis for at kunne drage konklusioner vedrørende daptomycins mulige, kliniske effekt over for infektioner forårsaget af enterokokker, inklusive *Enterococcus faecalis* og *Enterococcus faecium*. Desuden er der ikke blevet fastlagt nogen dosisregimer for daptomycin, som vil være passende til behandling af enterokok-infektioner med eller uden bakteræmi. Der er blevet rapporteret om manglende effekt i daptomycin-behandling af enterokok-infektioner, der hovedsageligt er ledsaget af bakteræmi. I nogle tilfælde har den manglende effekt af behandlingen været forbundet med selektion af organismer med nedsat følsomhed eller direkte resistens over for daptomycin (se pkt. 5.1).

Ikke-følsomme mikroorganismer

Brug af antibakterielle midler kan forårsage overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer. Hvis der opstår en superinfektion under behandlingen, skal der træffes passende foranstaltninger.

Clostridioides difficile-associeret diarré (CDAD)

CDAD er blevet rapporteret under brugen af daptomycin (se pkt. 4.8). Hvis CDAD er under mistanke eller allerede er bekræftet, kan det være nødvendigt at seponere behandlingen med Daptomycin Hospira, og iværksætte passende kliniske tiltag.

Interaktioner mellem lægemiddel og laboratorietest

Falsk forlængelse af protrombintid (PT) og stigning i international normaliseret ratio (INR) er blevet observeret, når visse rekombinante thromboplastinreagenser er anvendt til analysen (se pkt. 4.5).

Kreatinkinase og myopati

Der er blevet rapporteret forøget kreatinkinase i plasma (CK, MM isoenzym) forbundet med muskelsmerter og/eller -svækkelse og om tilfælde af myositis, myoglobinaemi og rhabdomyolyse under behandlingen med daptomycin (se pkt. 4.5, 4.8 og 5.3). I kliniske forsøg forekom markante stigninger i plasma-CK til $> 5 \times$ den øvre grænse for normalværdi (*Upper Limit of Normal*, ULN) uden muskelsymptomer hyppigere hos patienter, der blev behandlet med daptomycin (1,9%) end hos dem, der blev behandlet med sammenligningspræparater (0,5%). Følgende anbefales derfor:

- Plasma-CK bør måles ved *baseline* og med regelmæssige mellemrum (mindst en gang om ugen) under hele behandlingen hos alle patienter.
- CK bør måles hyppigere (f.eks. hver 2.-3. dag i minimum de første to uger af behandlingen) hos patienter, som har øget risiko for at udvikle myopati, f.eks. patienter med alle grader af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min; se også pkt. 4.2), inklusive patienter i hæmodialyse eller CAPD, og patienter, som bruger andre lægemidler, der vides at være forbundet med myopati (f.eks. HMG-CoA reduktasehæmmere, fibrater og ciclosporin).
- Det kan ikke udelukkes, at patienter med CK over 5 gange den øvre normalgrænse ved *baseline* kan have større risiko for yderligere stigninger under behandling med daptomycin. Dette bør tages i betragtning, når behandling med daptomycin initieres, og sådanne patienter bør kontrolleres mere end en gang om ugen, hvis daptomycin administreres.
- Daptomycin Hospira bør ikke administreres til patienter, som tager andre lægemidler associeret med myopati, medmindre det vurderes, at fordelene for patienten opvejer risikoen.
- Patienterne bør undersøges regelmæssigt under behandlingen for alle tegn eller symptomer, der kan tyde på myopati.
- Alle patienter, der udvikler uforklarlige muskelsmerter, -ømhed, -svaghed eller -kramper, bør have målt CK-værdierne hver anden dag. Daptomycin Hospira bør seponeres, hvis der foreligger uforklarlige muskelsymptomer, og hvis CK-værdien bliver større end 5 gange den øvre grænse for normalværdi.

Perifer neuropati

Patienter, som udvikler tegn eller symptomer, der kan tyde på perifer neuropati under behandling med Daptomycin Hospira, bør undersøges, og seponering af daptomycin bør overvejes (se pkt. 4.8 og 5.3).

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter under 1 år bør ikke behandles med daptomycin på grund af den potentielle risiko for virkninger på det muskulære system, det neuromuskulære system og/eller nervesystemerne (enten det perifere og/eller det centrale), der blev observeret hos neonatale hunde (se pkt. 5.3).

Eosinofil pneumoni

Der er rapporteret om eosinofil pneumoni hos patienter i behandling med daptomycin (se pkt. 4.8). I de fleste rapporterede tilfælde associeret med daptomycin udviklede patienterne feber, dyspnø med hypoksisk respirationsinsufficiens og diffuse lungeinfiltrater eller organiserende pneumoni. De fleste tilfælde opstod efter mere end 2 ugers behandling med daptomycin og blev bedret, når daptomycin blev seponeret og steroidbehandling påbegyndt. Der er blevet rapporteret om tilbagefald af eosinofil pneumoni ved reeksponering. Patienter, som udvikler disse tegn og symptomer under behandling med daptomycin, skal øjeblikkeligt have foretaget en klinisk vurdering, inkluderende bronkoalveolær udskylning, hvis det skønnes relevant, for at udelukke andre årsager (f.eks. bakterieinfektion, svampeinfektion, parasitter, andre lægemidler). Daptomycin Hospira skal straks seponeres, og behandling med systemiske steroider skal påbegyndes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt.

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs) med daptomycin (se pkt. 4.8), herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og vesikulobulløst udslæt med eller uden påvirkning af slimhinderne (Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)), som kan være livstruende eller dødelige. Ved ordination bør patienterne informeres om tegn og symptomer på svære hudreaktioner og monitoreres tæt. Hvis tegn og symptomer på disse reaktioner forekommer, skal daptomycin straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes. Hvis patienten har fået en svær kutan bivirkning ved anvendelse af daptomycin, må behandling med daptomycin ikke på noget tidspunkt genoptages hos denne patient.

Tubulointerstitiel nefritis

Der er efter markedsføring rapporteret om tubulointerstitiel nefritis (TIN) med daptomycin. Patienter, som får feber, udslæt, eosinofili og/eller ny eller forværret nedsat nyrefunktion, mens de er i behandling med daptomycin, skal have foretaget en klinisk vurdering. Hvis der er mistanke om TIN, skal daptomycin seponeres omgående, og passende behandling initieres og/eller passende forholdsregler tages.

Nedsat nyrefunktion

Der er blevet rapporteret om nedsat nyrefunktion under behandling med daptomycin. Svært nedsat nyrefunktion kan i sig selv prædisponere for øgede daptomycinniveauer, som kan øge risikoen for udvikling af myopati (se ovenfor).

Justering af dosisinterval af Daptomycin Hospira er nødvendig hos voksne patienter, hvis kreatininclearance er <30 ml/min. (se pkt. 4.2 og 5.2). Sikkerhed og virkning ved justering af dosisintervallet er ikke evalueret i kontrollerede, kliniske forsøg, og anbefalingen er hovedsageligt baseret på data fra farmakokinetisk modellering. Daptomycin Hospira bør kun administreres til sådanne patienter, hvis det forventes, at den kliniske fordel opvejer den potentielle risiko.

Der bør udvises forsigtighed, når daptomycin administreres til patienter, som allerede har en vis grad af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <80 ml/min.), før behandlingen med Daptomycin Hospira indledes. Regelmæssig kontrol af nyrefunktionen tilrådes (se pkt. 5.2).

Derudover tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen ved samtidig administration af potentielt nefrotoksiske lægemidler, uanset hvordan patientens allerede eksisterende nyrefunktion er (se pkt. 4.5).

Dosisregimet for Daptomycin Hospira hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke fastlagt.

Adipositas

Hos adipøse patienter med BMI (*Body Mass Index*) >40 kg/m² men med kreatininclearance >70 ml/min., var daptomycins AUC_{0-∞} signifikant forøget (middelværdi 42% højere) sammenlignet med ikke-adipøse matchede kontroller. Der er kun begrænsede data om sikkerhed og virkning af daptomycin hos meget adipøse patienter, og derfor tilrådes forsigtighed. Der er dog p.t. intet der tyder på, at en dosisreduktion er nødvendig (se pkt. 5.2).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Daptomycin undergår ringe eller ingen cytokrom-P450 (CYP450)-medieret metabolisme. Det er ikke sandsynligt, at daptomycin vil hæmme eller inducere metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af P450-systemet.

Der er udført interaktionsforsøg med daptomycin og aztreonam, tobramycin, warfarin og probenecid. Daptomycin havde ingen effekt på farmakokinetikken af warfarin og probenecid, og disse lægemidler havde heller ingen effekt på farmakokinetikken af daptomycin. Farmakokinetikken af daptomycin blev ikke signifikant ændret af aztreonam.

Selvom der blev observeret små ændringer i farmakokinetikken af daptomycin og tobramycin ved samtidig intravenøs infusion over 30 minutter ved en dosis af daptomycin på 2 mg/kg, var ændringerne ikke statistisk signifikante. Interaktionen mellem daptomycin og tobramycin med en godkendt dosis af daptomycin er ukendt. Forsigtighed er påkrævet, når Daptomycin Hospira administreres i kombination med tobramycin.

Erfaringerne med samtidig brug af daptomycin og warfarin er begrænsede. Forsøg med daptomycin og antikoagulantia udover warfarin er ikke udført. Hos patienter, der behandles med Daptomycin Hospira og warfarin, bør den antikoagulerende aktivitet kontrolleres i adskillige dage, efter behandling med Daptomycin Hospira er initieret.

Der er begrænset erfaring med samtidig administration af daptomycin og andre lægemidler, som kan udløse myopati (f.eks. HMG-CoA reduktasehæmmere). Der opstod dog nogle tilfælde med markante stigninger i CK-værdier og tilfælde af rhabdomyolyse hos voksne patienter, som indtog et sådant lægemiddel samtidig med Daptomycin Hospira. Det anbefales, at andre lægemidler, der associeres med myopati, seponeres midlertidigt under behandlingen med Daptomycin Hospira, hvis det er muligt, medmindre fordelene ved samtidig administration opvejer risikoen. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør CK-værdier måles hyppigere end en gang om ugen, og patienterne bør kontrolleres tæt for ethvert tegn eller symptom, som kan tyde på myopati (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.3).

Daptomycin elimineres primært ved renal filtration, og derfor kan plasmaniveauer være forhøjede ved samtidig administration af lægemidler, som reducerer renal filtration (f.eks. NSAID'er og COX-2-

hæmmere). Derudover er der en potentiel mulighed for, at der opstår en farmakodynamisk interaktion ved samtidig administration pga. additiv renal effekt. Der rådes derfor til forsigtighed, når daptomycin administreres samtidigt med ethvert andet lægemiddel, som er kendt for at reducere den renale filtration.

Under overvågningen efter markedsføring er der blevet rapporteret tilfælde af interferens mellem daptomycin og særlige reagenser, som bruges i visse analyser af protrombintid/international normalised ratio (PT/INR). Denne interferens førte til en falsk forlængelse af PT og øget INR. Hvis der observeres uforklarlige abnormaliteter af PT/INR hos patienter, der behandles med daptomycin, bør en mulig *in vitro*-interaktion med laboratorietesten tages i betragtning. Muligheden for fejlagtige resultater kan minimeres ved at tage prøverne til PT- eller INR-analysen nær tidspunktet for laveste daptomycin-plasmakonzentration (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke kliniske data om daptomycin under graviditet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Daptomycin Hospira bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, dvs. kun hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko.

Amning

I et enkelt humant forsøg blev daptomycin administreret intravenøst dagligt i 28 dage til en ammende mor i en dosis på 500 mg/dag, og prøver af patientens mælk blev samlet over en 24-timers periode på dag 27. Den højeste målte koncentration af daptomycin i mælken var 0,045 mikrogram/ml, hvilket er en lav koncentration. Indtil yderligere erfaring er opnået, skal amning ophøre, når Daptomycin Hospira administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data på fertilitet for daptomycin. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget forsøg af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

På basis af rapporterede bivirkninger kan det antages, at daptomycin ikke har indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg er 2.011 voksne forsøgspersoner blevet behandlet med daptomycin. I disse forsøg fik 1.221 forsøgspersoner en daglig dosis på 4 mg/kg, hvoraf 1.108 var patienter, og 113 var raske frivillige. 460 forsøgspersoner fik en daglig dosis på 6 mg/kg, hvoraf 304 var patienter, og 156 var raske frivillige. I pædiatriske forsøg fik 372 patienter daptomycin, heraf fik 61 en enkeltdosis og 311 fik et terapeutisk regime for cSSTI eller SAB (daglige doser lå i intervallet 4 mg/kg til 12 mg/kg). Bivirkninger (dvs. af investigator antaget at være muligvis, sandsynligvis eller definitivt relateret til lægemidlet) blev rapporteret med sammenlignelige frekvenser for daptomycin og komparative regimer.

De hyppigste rapporterede bivirkninger (almindelig hyppighed ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)) er: Svampeinfektion, urinvejsinfektion, candida-infektion, anæmi, angst, insomni, svimmelhed, hovedpine, hypertension, hypotension, gastrointestinale og abdominale smerter, kvalme, opkastning, obstipation, diarré, flatulens, oppustethed og distension, unormale leverfunktionstest (øget alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) og basisk fosfatase (ALP)), udslæt, pruritus, ekstremitetssmerter, forhøjet serumkreatinkinase (CK), reaktioner ved infusionsstedet, pyreksi, asteni.

Mindre hyppigt rapporterede, men alvorligere bivirkninger omfatter overfølsomhedsreaktioner, eosinofil pneumoni (lejlighedsvis i form af organiserende pneumoni), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), angioødem og rhabdomyolyse.

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger blev rapporteret under behandling og under follow-up. Hyppigheden svarer til meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 3 Bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg og post-marketing rapporter

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>Almindelig:</i>	Svampeinfektion, urinvejsinfektion, candidainfektion
	<i>Ikke almindelig:</i>	Fungæmi
	<i>Ikke kendt*:</i>	<i>Clostridioides difficile</i> -associeret diarré**
Blod og lymfesystem	<i>Almindelig:</i>	Anæmi
	<i>Ikke almindelig:</i>	Trombocytæmi, eosinofili, stigning i international normalised ratio (INR), leukocytose
	<i>Sjælden:</i>	Forlænget protrombintid (PT)
	<i>Ikke kendt*:</i>	Thrombocytopeni
Immunsystemet	<i>Ikke kendt*:</i>	Overfølsomhed**, manifesteret ved isolerede, spontane rapporter inklusive, men ikke begrænset til angioødem, pulmonal eosinofili, fornemmelsen af hævelse i mund og svælg, anafylaksi**, infusionsreaktioner inklusive følgende symptomer: takykardi, hvæsende vejrtrækning, pyreksi, stivhed, systemiske hedeture, vertigo, synkope og metalsmag
Metabolisme og ernæring	<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat appetit, hyperglykæmi, forstyrrelser i elektrolytbalancen
Psykkiske forstyrrelser	<i>Almindelig:</i>	Angst, insomni
Nervesystemet	<i>Almindelig:</i>	Svimmelhed, hovedpine
	<i>Ikke almindelig:</i>	Paræstesier, smagsforstyrrelser, tremor, øjenirritation
	<i>Ikke kendt*:</i>	Perifer neuropati**
Øre og labyrint	<i>Ikke almindelig:</i>	Vertigo
Hjerte	<i>Ikke almindelig:</i>	Supraventrikulær takykardi, ekstrasystole
Vaskulære sygdomme	<i>Almindelig:</i>	Hypertension, hypotension
	<i>Ikke almindelig:</i>	Hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Ikke kendt*:</i>	Eosinofil pneumoni ¹ **, hoste

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Mave-tarm-kanalen	<i>Almindelig:</i>	Gastrointestinale og abdominale smerter, kvalme, opkastning, obstipation, diarré, flatulens oppustethed og udspiling
	<i>Ikke almindelig:</i>	Dyspepsi, glossitis
Lever og galdeveje	<i>Almindelig:</i>	Unormale leverfunktionstest ² (øget alanin-aminotransferase (ALAT), aspartat-aminotransferase (ASAT) eller basisk fosfatase (ALP))
	<i>Sjælden:</i>	Gulsot
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig:</i>	Udslæt, pruritus
	<i>Ikke almindelig:</i>	Urticaria
	<i>Ikke kendt*:</i>	Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**, vesikulobulløst udslæt med eller uden påvirkning af slimhinderne (SJS eller TEN)**
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Almindelig:</i>	Ekstremitetssmerter, forhøjet serumkreatinkinase (CK) ²
	<i>Ikke almindelig:</i>	Myositis, forhøjet myoglobin, muskelsvaghed, muskelsmerter, artralgi, forhøjet serumlaktat-dehydrogenase (LDH), muskelkramper
	<i>Ikke kendt*:</i>	Rabdomyolyse ^{3**}
Nyrer og urinveje	<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat nyrefunktion, inklusive nyresvigt og nyreinsufficiens, øget serum-kreatinin
	<i>Ikke kendt*:</i>	Tubulointerstitiel nefritis (TIN)**
Det reproduktive system og mammae	<i>Ikke almindelig:</i>	Vaginitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Almindelig:</i>	Reaktioner ved infusionsstedet, pyreksi, asteni
	<i>Ikke almindelig:</i>	Træthed, smerter

* Baseret på post-marketing rapporter. Eftersom disse reaktioner er indberettet frivilligt fra en population af ubestemt størrelse, er det ikke muligt at estimere en pålidelig hyppighed; den er derfor kategoriseret som ikke kendt.

** Se pkt. 4.4.

¹ Den præcise hyppighed af eosinofil pneumoni associeret med daptomycin er ukendt på nuværende tidspunkt; antallet af spontane indrapporteringer er meget lav (< 1/10.000).

² I nogle tilfælde med myopati med forhøjede CK-værdier og muskelsymptomer havde patienterne ligeledes forhøjede aminotransferaser. Disse forhøjede aminotransferaser blev formodet at være relateret til effekten på skeletmuskulaturen. Størstedelen af de forhøjede aminotransferaser havde en toksicitetsgrad på 1-3 og forsvandt efter seponering af behandlingen.

³ Når klinisk information omkring patienterne var tilgængelig til at foretage en bedømmelse, kunne det ses, at omkring 50% af tilfældene opstod hos patienter med allerede eksisterende nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der var i samtidig behandling med lægemidler, der er kendt for at forårsage rabdomyolyse.

Sikkerhedsdata for administration af daptomycin som 2 minutters intravenøs injektion stammer fra to farmakokinetikforsøg med raske voksne frivillige. Resultater fra disse forsøg viste, at begge metoder til administration af daptomycin, 2-minutters intravenøs injektion og 30 minutters intravenøs infusion, havde sammenlignelig sikkerheds- og tolerabilitetsprofil. Der var ingen relevant forskel i lokal tolerabilitet eller i type og frekvens af bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering, tilrådes understøttende behandling. Daptomycin fjernes langsomt fra kroppen ved hæmodialyse (ca. 15% af den administrerede dosis fjernes i løbet af 4 timer) eller ved peritonealdialyse (ca. 11% af den administrerede dosis fjernes i løbet af 48 timer).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, Andre antibakterica, ATC-kode: J01XX09

Virkningsmekanisme

Daptomycin er et naturligt cyklisk lipopeptid, som kun er aktivt imod grampositive bakterier.

Virkningsmekanismen involverer binding (under tilstedeværelse af kalciumioner) til bakteriemembraner på celler både i vækst- og i stationærfase, hvilket forårsager en depolarisering og fører til hurtig hæmning af protein, DNA og RNA-syntese. Dette resulterer i bakteriel celledød med kun ubetydelig cellelysis.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Daptomycin udviser hurtig, koncentrationsafhængig, bakteriedræbende aktivitet mod grampositive organismer i *in vitro* og *in-vivo* dyremodeller. I dyreforsøg korrelerer AUC/MIC og $C_{\max}$ /MIC med virkning og forventet bakteriedrab *in-vivo* ved enkeltdoser, der er ækvivalente til humane voksendoser på 4 mg/kg og 6 mg/kg en gang dagligt.

Resistensmekanisme

Der er rapporteret om stammer med nedsat følsomhed over for daptomycin specielt under behandling af patienter med infektioner, der er vanskelige at behandle, og/eller efter administration i forlængede perioder. Der er i særdeleshed blevet rapporteret om manglende effekt af behandling hos patienter, der er inficeret med *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* eller *Enterococcus faecium*, inklusive patienter med bakteræmi, som er forbundet med valget af organismer med nedsat følsomhed eller direkte resistens over for daptomycin under behandling.

Mekanismen/mekanismerne for daptomycinresistens er ikke fuldstændig kendt.

Følsomhedsgrenser

Mindste hæmmede koncentration (MIC), følsomhedsgrenser, fastlagt af EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) for stafylokokker og streptokokker (undtagen *S. pneumoniae*) er: følsom ≤ 1 mg/l og resistens >1 mg/l.

Følsomhed

Resistensprævalensen kan variere geografisk og tidsmæssigt for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især når svære infektioner behandles. Ekspertvejledning bør indhentes, hvis den lokale resistensprævalens er af en sådan beskaffenhed, at der må stilles spørgsmål ved virkestoffets nytte i det mindste i nogle af infektionstyperne.

Tabel 4 Arter, der sædvanligvis er følsomme over for daptomycin og naturligt resistente organismer

Sædvanligvis følsomme arter
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Koagulase-negative stafylokokker
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Gruppe G streptokokker
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>
Naturligt resistente organismer
Gramnegative organismer

* betegner arter, hvor aktivitet anses for at være påvist på tilfredsstillende måde i kliniske forsøg.

Klinisk virkning hos voksne

I to kliniske forsøg med voksne med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner opfyldte 36% af patienterne behandlet med daptomycin kriteriet for systemisk inflammatorisk responsyndrom (SIRS). Den mest almindelige infektion, der blev behandlet, var sårinfektion (38% af patienterne), mens 21% havde store abscesser. Disse begrænsninger i patientpopulationerne bør tages i betragtning, når der træffes afgørelse om brug af daptomycin.

I et randomiseret, kontrolleret, åbent forsøg med 235 voksne patienter med *Staphylococcus aureus* bakteræmi (dvs. mindst en positiv blodkultur af *Staphylococcus aureus* før indgivelse af første dosis), opfyldte 19 ud af 120 patienter behandlet med daptomycin kriteriet for RIE. Af disse 19 patienter var 11 inficeret med methicillin-følsom og 8 med methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*. Succesraten for RIE-patienterne er vist i nedenstående tabel.

Tabel 5 Succesrater hos RIE-patienter

Population	Daptomycin	Komparator	Forskel i succesrate
	n/N (%)	n/N (%)	Rater (95% KI)
ITT (<i>intention-to-treat</i>)-population			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6, 31,3)
PP (<i>per protokol</i>)-population			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7, 44,7)

Fejlslagen behandling på grund af vedvarende eller tilbagevendende *Staphylococcus aureus*-infektioner blev set hos 19/120 (15,8%) af patienterne, der blev behandlet med daptomycin, 9/53 (16,7%) af patienterne, der blev behandlet med vancomycin og 2/62 (3,2%) af patienterne, der blev behandlet med anti-staphylococcus semi-syntetisk penicillin. Blandt disse fejlslagne behandlinger var 6 daptomycin-behandlede patienter og 1 vancomycin-behandlet patient inficeret med *Staphylococcus aureus*, som udviklede tiltagende MIC-værdier på eller efter behandling (se "Resistensmekanisme" ovenfor). De fleste patienter, hvor behandlingen slog fejl på grund af vedvarende eller tilbagevendende *Staphylococcus aureus*-infektioner, havde dybsiddende infektion og fik ikke foretaget det nødvendige kirurgiske indgreb.

Klinisk virkning hos pædiatriske patienter

Daptomycins sikkerhed og virkning blev evalueret hos pædiatriske patienter i alderen 1-17 år med cSSTI forårsaget af grampositive patogener (forsøg DAP-PEDS-07-03). Patienterne blev opdelt og

inkluderet i veldefinerede aldersgrupper og fik en aldersafhængig dosis en gang dagligt i op til 14 dage:

- Aldersgruppe 1 (n=113): 12-17 år blev behandlet med daptomycindoser på 5 mg/kg eller standardbehandling-komparator (SOC)
- Aldersgruppe 2 (n=113): 7-11 år blev behandlet med daptomycindoser på 7 mg/kg eller SOC
- Aldersgruppe 3 (n=125): 2-6 år blev behandlet med daptomycindoser på 9 mg/kg eller SOC
- Aldersgruppe 4 (n=45): 1 til < 2 år blev behandlet med daptomycindoser på 10 mg/kg eller SOC.

Det primære mål med forsøg DAP-PEDS-07-03 var at vurdere sikkerheden af behandlingen. Det sekundære mål inkluderede en vurdering af virkningen af aldersrelaterede intravenøse doser af daptomycin sammenlignet med standardbehandling. Vigtige virkningsendepunkter var det sponsor-definerede kliniske udfald af *test-of-cure* (TOC), som blev defineret af en blindet medicinsk direktør. I alt blev 389 patienter behandlet i forsøget, 256 patienter fik daptomycin og 133 patienter fik standardbehandling. I alle populationer var de kliniske succesrater sammenlignelige mellem daptomycin-armen og SOC-armen, hvilket understøtter den primære virkningsanalyse i ITT-populationen.

Tabel 6 Oversigt over klinisk udfald bedømt ved sponsordefineret *test-of-cure* (TOC)

	Klinisk succes hos pædiatriske patienter med cSSTI		
	Daptomycin n/N (%)	Komparator n/N (%)	% forskel
<i>Intent-to-treat</i>	227/257 (88,3%)	114/132 (86,4%)	2,0
Modificeret <i>intent-to-treat</i>	186/210 (88,6%)	92/105 (87,6%)	0,9
Klinisk evaluerbar	204/207 (98,6%)	99/99 (100%)	-1,5
Mikrobiologisk evaluerbar (ME)	164/167 (98,2%)	78/78 (100%)	-1,8

Den samlede terapeutiske responsrate var sammenlignelig i daptomycin-armen og SOC-armen for infektioner forårsaget af MRSA, MSSA og *Streptococcus pyogenes* (se nedenstående tabel; ME-population); responsraterne var >94% i begge behandlingsarme for disse almindelige patogener.

Tabel 7 Oversigt over samlet terapeutisk respons i henhold til type af *baseline*-patogen (ME-population)

Patogen	Samlet succesrate ^a hos pædiatriske patienter med cSSTI n/N (%)	
	Daptomycin	Komparator
Methicillin-følsom <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	68/69 (99%)	28/29 (97%)
Methicillin-resistent <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	63/66 (96%)	34/34 (100%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17/18 (94%)	5/5 (100%)

^a Patienter, som opnår klinisk succes (klinisk respons “helbredt” eller “forbedret”) og mikrobiologisk succes (niveau af patogen “udryddet” eller “formodet udryddet”) er klassificeret som overordnet terapeutisk succes.

Daptomycins sikkerhed og virkning blev evalueret hos pædiatriske patienter i alderen 1-17 år (forsøg DAP-PEDBAC-11-02) med bakteræmi forårsaget af *Staphylococcus aureus*. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til følgende aldersgrupper og fik en aldersafhængig dosis en gang om dagen i op til 42 dage:

- Aldersgruppe 1 (n=21): 12-17 år blev behandlet med daptomycindoser på 7 mg/kg eller SOC-komparator.

- Aldergruppe 2 (n=28): 7-11 år blev behandlet med daptomycindoser på 9 mg/kg eller SOC.
- Aldersgruppe 3 (n=32): 1-6 år blev behandlet med daptomycindoser på 12 mg/kg eller SOC.

Det primære mål med forsøg DAP-PEDBAC-11-02 var at vurdere sikkerheden af intravenøst daptomycin *versus* SOC-antibiotika. Sekundære mål inkluderede: Klinisk udfald baseret på den blindede evaluators vurdering af klinisk respons (succes [helbredelse, forbedret], *failure* eller ikke-evaluerbar) ved TOC-besøget; og mikrobiologisk respons (succes, *failure* eller ikke-evaluerbar) baseret på vurdering af infektiøst patogen ved *baseline* i TOC.

I alt blev 81 forsøgspersoner behandlet i forsøget, inklusive 55 forsøgspersoner, som fik daptomycin og 26 forsøgspersoner, som fik standardbehandling. Der blev ikke indrullet patienter i alderen 1 til <2 år i forsøget. I alle populationer var de kliniske succesrater sammenlignelige i daptomycin-armen *versus* SOC-armen.

Tabel 8 Oversigt over klinisk udfald bedømt af blindet evaluator ved TOC

	Klinisk succes hos pædiatriske patienter med SAB		
	Daptomycin n/N (%)	Komparator n/N (%)	% forskel
Modificeret <i>intent-to-treat</i> (MITT)	46/52 (88,5%)	19/24 (79,2%)	9,3%
Mikrobiologisk modificeret <i>intent-to-treat</i> (mMITT)	45/51 (88,2%)	17/22 (77,3%)	11,0%
Klinisk evaluerbar (CE)	36/40 (90,0%)	9/12 (75,0%)	15,0%

Tabel 9 Mikrobiologisk udfald af TOC for daptomycin-armen og SOC-armen for infektioner, der er forårsaget af MRSA og MSSA (mMITT-population)

Patogen	Mikrobiologisk succesrate hos pædiatriske patienter med SAB n/N (%)	
	Daptomycin	Komparator
Methicillin-modtagelig <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	43/44 (97,7%)	19/19 (100,0%)
Methicillin-resistent <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6/7 (85,7%)	3/3 (100,0%)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Daptomycins farmakokinetik er generelt lineær og uafhængig af tid ved doser på 4 til 12 mg/kg administreret en gang dagligt som intravenøs infusion over 30 minutter i op til 14 dage i raske voksne frivillige. *Steady state*-koncentrationer opnås ved den tredje daglige dosis.

Administration af daptomycin som en 2 minutters intravenøs injektion viste også dosis-proportional farmakokinetik i det godkendte doseringsinterval på 4 til 6 mg/kg. Sammenlignelig eksponering (AUC og C_{max}) blev vist i raske voksne frivillige efter administration af daptomycin som 30 minutters infusion eller som 2 minutters intravenøs injektion.

Dyreforsøg viste, at daptomycin ikke absorberes i nogen særlig udstrækning efter oral administration.

Fordeling

Daptomycins fordelingsvolumen ved *steady state* hos raske, voksne personer var ca. 0,1 l/kg og var uafhængig af dosis. Vævsdistributionsforsøg i rotter viste, at daptomycin kun synes at penetrere blod-

hjernebarrieren og placentabarrieren minimalt efter enkeltdosis og multiple doser.

Daptomycin bindes på en koncentrationsuafhængig måde, reversibelt til humane plasmaproteiner. Hos raske voksne frivillige og hos voksne patienter, som blev behandlet med daptomycin, var gennemsnitlig proteinbinding ca. 90% inklusive patienter med nedsat nyrefunktion.

Biotransformation

I *in vitro*-forsøg blev daptomycin ikke metaboliseret af humane levermikrosomer. *In vitro*-forsøg med humane hepatocytter indikerer, at daptomycin ikke hæmmer eller inducerer aktiviteten af følgende humane cytokrom P450-isoformer: 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Det er ikke sandsynligt, at daptomycin vil hæmme eller inducere metabolismen af lægemidler, der metaboliseres af P450-systemet.

Efter infusion af ¹⁴C-daptomycin hos raske voksne var plasmaradioaktiviteten sammenlignelig med koncentrationen målt ved mikrobiologisk analyse. Inaktive metabolitter blev detekteret i urinen, målt som forskellen i total radioaktiv koncentration og mikrobiologisk aktiv koncentration. I et særskilt forsøg blev ingen metabolitter detekteret i plasma, og mindre mængder af tre oxidative metabolitter og et uidentificeret stof blev målt i urinen. Det er ikke blevet identificeret, hvor metabolismen finder sted.

Elimination

Daptomycin udskilles primært via nyrerne. Samtidig administration af probenecid og daptomycin har ingen effekt på daptomycins farmakokinetik hos mennesker, hvilket tyder på minimal eller ingen aktiv tubulær sekretion af daptomycin.

Efter intravenøs administration er plasma-clearance af daptomycin ca. 7-9 ml/t/kg, og renal clearance er 4-7 ml/t/kg.

I en undersøgelse af massebalance med radioaktivt mærket materiale blev 78% af administreret dosis genfundet i urin, baseret på total radioaktiv mærkning, mens ca. 50% af dosis blev genfundet i urin som uomdannet daptomycin. Omkring 5% af det indgivne radioaktivt mærkede materiale blev udskilt i fæces.

Specielle populationer

Ældre

Efter administration af en enkelt 4 mg/kg intravenøs dosis daptomycin over 30 minutter var middel-total-clearance af daptomycin ca. 35% lavere, og middel-AUC_{0-∞} var ca. 58% højere hos ældre personer (≥ 75 år) sammenlignet med raske unge personer (18-30 år). Der var ingen forskel i C_{max}-værdier. Forskellene skyldes sandsynligvis den normale nyrefunktionsnedsættelse, der ses i den geriatriske population.

En dosisjustering baseret på alder er ikke nødvendig. Nyrefunktionen bør dog bestemmes og dosis bør reduceres, hvis der er tegn på svært nedsat nyrefunktion.

Børn og unge (i alderen 1-17 år)

Daptomycins farmakokinetik hos pædiatriske patienter blev vurderet i 3 farmakokinetiske enkeltdosis-forsøg. Efter en enkelt 4 mg/kg dosis daptomycin var total-clearance normaliseret efter vægt og eliminationshalveringstid for daptomycin hos unge (12-17 år) med grampositiv infektion sammenlignelig med den hos voksne. Efter en enkelt 4 mg/kg dosis daptomycin var total-clearance for daptomycin hos børn i alderen 7-11 år med grampositiv infektion højere end den hos unge, hvorimod eliminationshalveringstiden var kortere. Efter en enkelt 4, 8 eller 10 mg/kg dosis daptomycin var total-clearance og eliminationshalveringstid for daptomycin hos børn i alderen 2-6 år sammenlignelige ved forskellige doser. Total-clearance var højere og eliminationshalveringstiden var kortere end hos unge. Efter en enkelt 6 mg/kg dosis daptomycin var clearance og eliminationshalveringstid for daptomycin hos børn i alderen 13-24 måneder sammenlignelig med dem hos børn i alderen 2-6 år, som fik en

enkelt 4-10 mg/kg dosis. Resultaterne fra disse forsøg viste, at eksponeringen (AUC) hos pædiatriske patienter på tværs af alle doser generelt lå lavere end eksponeringen hos voksne ved sammenlignelige doser.

Pædiatriske patienter med cSSTI

Et fase 4-forsøg (DAP-PEDS-07-03) blev udført for at vurdere daptomycins sikkerhed, virkning og farmakokinetik hos pædiatriske patienter (1-17 år, inklusive) med cSSTI forårsaget af grampositive patogener. Daptomycins farmakokinetik hos patienter i dette forsøg er opsummeret i tabel 10. Efter administration af flere doser var eksponeringen for daptomycin sammenlignelig på tværs af forskellige aldersgrupper efter dosisjustering på basis af kropsvægt og alder. Plasmaeksponeringen, som blev opnået med disse doser, var konsistent med plasmaeksponeringen, som blev opnået i cSSTI-forsøget med voksne (efter en dosis på 4 mg/kg en gang dagligt hos voksne).

Tabel 10 Den gennemsnitlige (standardafvigelse) farmakokinetik for daptomycin hos pædiatriske patienter med cSSTI (1 til 17 år) i forsøget DAP-PEDS-07-03

Aldersklasse	12-17 år (N=6)	7-11 år (N=2) ^a	2-6 år (N=7)	1 til <2 år (N=30) ^b
Dosis infusionstid	5 mg/kg 30 minutter	7 mg/kg 30 minutter	9 mg/kg 60 minutter	10 mg/kg 60 minutter
AUC ^{0-24 timer} (µg×timer/ml)	387 (81)	438	439 (102)	466
C _{max} (µg/ml)	62,4 (10,4)	64,9; 74,4	81,9 (21,6)	79,2
Tilsyneladende t _{1/2} (timer)	5,3 (1,6)	4,6	3,8 (0,3)	5,04
Clearance (CL)/vægt (ml/timer/kg)	13,3 (2,9)	16,0	21,4 (5,0)	21,5

Farmakokinetiske parameterværdier estimeret ud fra nonkompartmental analyse

^aIndividuelle værdier, som blev rapporteret, da kun to patienter i denne aldersgruppe indleverede de nødvendige prøver til farmakokinetisk analyse; AUC, tilsyneladende t_{1/2} og CL/vægt kunne kun bestemmes for en af de to patienter

^bFarmakokinetisk analyse udført på poollet farmakokinetisk profil med gennemsnitlige koncentrationer på tværs af forsøgspersoner på hvert tidspunkt

Pædiatriske patienter med SAB

Et fase 4-forsøg (DAP-PEDBAC-11-02) blev udført for at vurdere daptomycins sikkerhed, virkning og farmakokinetik hos pædiatriske patienter (1-17 år, inklusive) med SAB. Daptomycins farmakokinetik hos patienter i dette forsøg er opsummeret i tabel 11. Efter administration af flere doser var eksponeringen for daptomycin sammenlignelig på tværs af forskellige aldersgrupper efter dosisjustering på basis af kropsvægt og alder. Plasmaeksponeringen, som blev opnået med disse doser, var konsistent med plasmaeksponeringen, som blev opnået i SAB-forsøget med voksne (efter en dosis på 6 mg/kg en gang dagligt hos voksne).

Tabel 11 Den gennemsnitlige (standardafvigelse) farmakokinetik for daptomycin hos pædiatriske patienter med SAB (1-17 år) i forsøget DAP-PEDBAC-11-02

Aldersklasse	12-17 år (N=13)	7-11 år (N=19)	1 til 6 år (N=19)*
Dosis infusionstid	7 mg/kg 30 minutter	9 mg/kg 30 minutter	12 mg/kg 60 minutter
AUC ^{0-24timer} (µg×timer/ml)	656 (334)	579 (116)	620 (109)
C _{max} (µg/ml)	104 (35,5)	104 (14,5)	106 (12,8)
Tilsyneladende t _{1/2} (timer)	7,5 (2,3)	6,0 (0,8)	5,1 (0,6)
CL/vægt (ml/timer/kg)	12,4 (3,9)	15,9 (2,8)	19,9 (3,4)

Farmakokinetiske parameterværdier estimeret ved brug af en modelbaseret metode med sparsomt antal indsamlede farmakokinetiske prøver fra de enkelte patienter i forsøget

*Gennemsnit (standardafvigelse) beregnet for patienter i alderen 2-6 år, eftersom der ikke blev indrulleret patienter i alderen 1 til <2 år i forsøget. Simulering ved hjælp af en farmakokinetisk

populationsmodel viste, at AUCss (areal under kurven for koncentration over tid ved *steady state*) for daptomycin hos pædiatriske patienter i alderen 1 til <2 år, der fik 12 mg/kg en gang dagligt, kunne sammenlignes med AUCss hos voksne patienter, der fik 6 mg/kg en gang dagligt.

Adipositas

I forhold til ikke-adipøse patienter er daptomycins systemiske eksponering målt ved AUC ca. 28% højere hos moderat adipøse patienter (*Body Mass Index* på 25-40 kg/m²) og 42% højere hos ekstremt adipøse patienter (*Body Mass Index* >40 kg/m²). En dosisjustering udelukkende baseret på adipositas anses dog ikke for at være nødvendig.

Køn

Der er ikke observeret nogen klinisk signifikante kønsrelaterede forskelle i daptomycins farmakokinetik.

Race

Der er ikke observeret klinisk signifikante forskelle i daptomycins farmakokinetik hos negroide eller japanske forsøgspersoner i forhold til kaukasiske forsøgspersoner.

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 4 mg/kg eller 6 mg/kg daptomycin over 30 minutter til voksne personer med forskellige grader af nedsat nyrefunktion var total-daptomycin-clearance nedsat, og den systemiske eksponering (AUC) steg med faldende nyrefunktion (kreatininclearance).

Baseret på farmakokinetiske data og simulering var AUC for daptomycin i løbet af den første dag efter administration af en dosis på 6 mg/kg til voksne patienter, som fik HD eller CAPD, 2 gange højere end observeret hos voksne patienter med normal nyrefunktion, der fik den samme dosis. På den anden dag efter administration af en dosis på 6 mg/kg til voksne patienter, som fik HD og CAPD, var daptomycins AUC omkring 1,3 gange højere end observeret efter den anden dosis på 6 mg/kg hos voksne patienter med normal nyrefunktion. På basis heraf anbefales det, at voksne patienter, som får i HD eller CAPD, får daptomycin en gang hver 48. time i den anbefalede dosis for den type infektion, som skal behandles (se pkt. 4.2).

Dosisregimet for daptomycin hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke fastlagt.

Nedsat leverfunktion

Daptomycins farmakokinetik ændres ikke hos personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh nedsat leverfunktion klasse B) sammenlignet med raske frivillige af samme køn, alder og vægt efter administration af en enkeltdosis på 4 mg/kg. En dosisjustering er ikke nødvendig, når daptomycin administreres til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Daptomycins farmakokinetik hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) er ikke evalueret.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Administration af daptomycin blev associeret med minimale til lette degenerative/regenerative forandringer i skeletmuskulaturen hos rotter og hunde. De mikroskopiske forandringer i skeletmuskulatur var minimale (ca. 0,05% af myofibre blev påvirket), og var ved højere doser ledsaget af stigninger i CK. Der blev ikke observeret fibrose eller rhabdomyolyse. Alle muskelforandringer, inklusive mikroskopiske forandringer, var fuldt reversible inden for 1-3 måneder efter seponering af dosis afhængig af forsøgets varighed. Der blev ikke observeret funktionelle eller patologiske forandringer i glatte muskler eller hjertemuskulatur.

LOEL-niveauet (*lowest observable effect level*) for myopati i rotter og hunde fremkom ved eksponeringsværdier på 0,8-2,3 gange det humanterapeutiske niveau på 6 mg/kg (intravenøs infusion over 30 minutter) for patienter med normal nyrefunktion. Da farmakokinetikken (se pkt. 5.2) er sammenlignelig, er sikkerhedsmarginerne for begge administrationsmetoder meget ens.

Et forsøg i hunde viste, at skeletal myopati blev reduceret efter administration en gang dagligt sammenlignet med delte doseringer med samme totale dagsdosis, hvilket tyder på, at myopati-effekter i dyr primært er relateret til tid mellem dosis.

Der blev observeret påvirkning af perifere nerver ved doser, der var større end dem, der blev associeret med påvirkning af skeletmuskulatur, hos voksne rotter og hunde. Denne påvirkning blev primært relateret til plasma $C_{\max}$. Forandringer i de perifere nerver var karakteriseret af minimal til let aksonal degeneration og blev ofte ledsaget af funktionelle forandringer. Reversering af både mikroskopisk og funktionel effekt var komplet inden for 6 måneder efter sidste dosis. Sikkerhedsmarginer for perifere nervevirkninger i rotter og hunde er henholdsvis 8 og 6 gange større, baseret på sammenligning af $C_{\max}$ -værdier ved NOEL (*No Observed Effect Level*) med $C_{\max}$ opnået ved dosering med 30 minutters infusion af 6 mg/kg en gang dagligt hos patienter med normal nyrefunktion.

Resultaterne fra *in vitro*- og nogle *in vivo*-forsøg designet til at undersøge mekanismen for daptomycins myotoksicitet indikerer, at plasmamembranen af differentierede spontant sammentrækkende muskelceller er målet for toksicitet. Det direkte måls specifikke celleoverfladekomponent er ikke blevet identificeret. Tab af eller skade på mitokondrier blev også observeret, men betydningen og signifikansen af dette fund i den samlede patologi er ukendt. Dette fund var ikke forbundet med en virkning på muskelkontraktion.

Til forskel fra voksne hunde syntes unge hunde at være mere følsomme for perifere nervelæsioner end for myopati i skeletmuskulaturen. Unge hunde udviklede perifere og spinale nervelæsioner ved doser, der var lavere end dem, der blev associeret med skeletmuskulaturtoksicitet.

Hos neonatale hunde forårsagede daptomycin udtalte kliniske tegn på muskelsitren, muskelrigiditet i lemmerne samt hæmmet brug af lemmerne, hvilket resulterede i nedsat legemsvægt og generelt nedsat almentilstand ved doser ≥ 50 mg/kg/dag og nødvendiggjorde tidlig seponering i disse dosisgrupper. Ved lavere doser (25 mg/kg/dag) blev der observeret lette og reversible kliniske tegn på muskelsitren samt et tilfælde af muskelrigiditet uden påvirkning af legemsvægten. Der var ingen histopatologisk korrelation i vævet i det perifere og centrale nervesystem eller i skeletmuskulaturen på noget dosisniveau. Mekanismen bag og den kliniske relevans af de kliniske bivirkninger er derfor ukendte.

Toksicitetstest i forbindelse med reproduktion viste ingen tegn på effekt på fertilitet, embryoføtal eller postnatal udvikling. Hos drægtige rotter kan daptomycin dog passere placenta (se pkt. 5.2). Udskillelse af daptomycin i modermælk hos diegivende dyr er ikke undersøgt.

Der er ikke udført langtidsforsøg af karcinogenicitet hos gnavnere. Daptomycin viste ingen mutagen eller klastogen effekt i en række *in vivo* og *in vitro* genotoksicitetstest.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumhydroxid (til justering af pH-værdien)
Citronsyre (opløselighedsfremmer/stabilisator)

6.2 Uforlideligheder

Daptomycin Hospira er hverken fysisk eller kemisk forlidelig med opløsninger, der indeholder glucose. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter rekonstitution: Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset i 12 timer ved 25°C og i op til 48 timer ved 2°C–8°C. Kemisk og fysisk stabilitet af den fortyndede opløsning i infusionspose er fastsat til 12 timer ved 25°C eller 24 timer ved 2°C–8°C.

Ved intravenøs infusion over 30 minutter må den samlede opbevaringstid (rekonstitueret opløsning i hætteglas og fortyndet opløsning i infusionspose, se pkt. 6.6) ved 25°C ikke overstige 12 timer (eller 24 ved 2°C–8°C).

Ved intravenøs injektion over 2 minutter må opbevaringstiden for den rekonstituerede opløsning i hætteglas (se pkt. 6.6) ved 25°C ikke overstige 12 timer (eller 48 timer ved 2°C–8°C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet dog anvendes med det samme. Der er ikke tilsat konserveringsmiddel eller bakteriestatisk middel i dette præparat. Anvendes opløsningen ikke med det samme, har brugeren ansvar for opbevaringsbetingelser og holdbarhed, som normalt kun er 24 timer ved 2°C–8°C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under anvendelse af kontrolleret og godkendt aseptisk teknik.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Engangshætteglas af klart type I glas med 15 ml og med grå gummiprop og låg af aluminium.

Fås i pakninger med 1 eller 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som infusion over 30 minutter eller som injektion over 2 minutter. Daptomycin må ikke administreres som en 2-minutters injektion til pædiatriske patienter. Pædiatriske patienter i alderen 7-17 år skal have administreret daptomycin som en infusion over 30 minutter. Hos pædiatriske patienter under 7 år, der skal have en dosis på 9-12 mg/kg, skal daptomycin administreres over 60 minutter (se pkt. 4.2 og 5.2). Fremstilling af opløsning til infusion kræver et ekstra trin til fortynding som beskrevet herunder.

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Daptomycin Hospira givet som 30 eller 60 minutters intravenøs infusion

En koncentration af Daptomycin Hospira til infusion på 50 mg/ml opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Daptomycin Hospira til intravenøs infusion skal følgende instruktioner følges: Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin Hospira rekonstitueres. **UNDGÅ** kraftigt omrystning af hætteglasset under eller efter rekonstitution for at minimere skumdannelse.

1. Flip off-låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre (foretag det samme på hætteglasset med natriumchloridopløsning, hvis relevant). Efter rensning

må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle med en diameter på 21G eller mindre eller med en nålefri anordning og injicer derefter opløsningen LANGSOMT gennem gummiproppens centrum direkte over produktets prop i hætteglasset.

2. Frigør sprøjtes stempel, og lad sprøjtes stempel udligne trykket, inden sprøjten fjernes fra hætteglasset.
3. Hold hætteglasset ved hætteglassets krave, vip hætteglasset, og bevæg hætteglasset således, at indholdet hvirvles rundt, indtil produktet er helt rekonstitueret.
4. Den rekonstituerede opløsning bør kontrolleres nøje for at sikre, at produktet er opløst og bør inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin Hospira har en klar gul til lys brun farve.
5. Træk langsomt den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) op af hætteglasset med en steril kanyle, der har en diameter på 21G eller mindre.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe ned mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset, der stadig vender på hovedet. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespidsen anbringes helt nede i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i sprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset, der stadig vender på hovedet.
7. Erstat kanylen med en ny kanyle til den intravenøse infusion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.
9. Overfør den rekonstituerede opløsning til en infusionspose (typisk med et volumen på 50 ml) med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%).
10. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal gives som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter som anført i pkt. 4.2.

Følgende virkestoffer har vist sig at være forligelige, når de tilsættes infusionsopløsninger, der indeholder Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, fluconazol, levofloxacin, dopamin, heparin og lidokain.

Daptomycin Hospira gives som 2 minutters intravenøs injektion (kun voksne patienter)

Vand må ikke anvendes til rekonstitution af Daptomycin Hospira til intravenøs injektion. Daptomycin Hospira må kun rekonstitueres med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

En koncentration af Daptomycin Hospira til injektion på 50 mg/ml opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Daptomycin Hospira til intravenøs injektion skal følgende instruktioner følges: Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin Hospira rekonstitueres. UNDGÅ kraftigt omrystning af hætteglasset under eller efter rekonstitution for at minimere skumdannelse.

1. Flip off-låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre (foretag det samme med hætteglasset med natriumchloridopløsning, hvis relevant). Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle med en diameter på 21G eller mindre eller en nålefri anordning og injicer derefter opløsningen LANGSOMT gennem gummiproppens centrum direkte over produktets prop i hætteglasset.
2. Frigør sprøjtes stempel, og lad sprøjtes stempel udligne trykket, inden sprøjten fjernes fra hætteglasset.

3. Hold hætteglasset ved hætteglassets krave, vip hætteglasset, og bevæg hætteglasset således, at indholdet hvirvles rundt, indtil produktet er helt rekonstitueret.
4. Den rekonstituerede opløsning bør kontrolleres nøje for at sikre, at produktet er opløst og bør inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin Hospira har en klar gul til lys brun farve.
5. Træk langsomt den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) op af hætteglasset med en steril kanyle, der har en diameter på 21G eller mindre.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe ned mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset, der stadig vender på hovedet. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespidsen anbringes helt nede i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i sprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset, der stadig vender på hovedet.
7. Erstat kanylen med en ny kanyle til den intravenøse injektion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.
9. Den rekonstituerede opløsning skal injiceres intravenøst langsomt over 2 minutter som anført i pkt. 4.2.

Hætteglas med Daptomycin Hospira er kun til engangsbrug.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks efter rekonstitution (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Daptomycin Hospira givet som 30 eller 60 minutters intravenøs infusion

En koncentration af Daptomycin Hospira til infusion på 50 mg/ml opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Daptomycin Hospira til intravenøs infusion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin Hospira rekonstitueres.

UNDGÅ kraftigt omrystning af hætteglasset under eller efter rekonstitution for at minimere skumdannelse.

1. Flip off-låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre (foretag det samme med hætteglasset med natriumchloridopløsning, hvis relevant). Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle med en diameter på 21G eller mindre eller med en nålefri anordning, og injicer derefter opløsningen LANGSOMT gennem gummiproppens centrum direkte over produktets prop i hætteglasset.
2. Frigør sprøjtes stempel, og lad sprøjtes stempel udligne trykket, inden sprøjten fjernes fra hætteglasset.
3. Hold hætteglasset ved hætteglassets krave, vip hætteglasset, og bevæg hætteglasset således, at indholdet hvirvles rundt, indtil produktet er helt rekonstitueret.
4. Den rekonstituerede opløsning bør kontrolleres nøje for at sikre, at produktet er opløst og bør inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin Hospira har en klar gul til lys brun farve.
5. Træk langsomt den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) op af hætteglasset med en steril kanyle, der har en diameter på 21G eller mindre.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe ned mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset, der stadig vender på hovedet. Mens hætteglasset

stadig holdes på hovedet, skal kanylespiden anbringes helt nede i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i sprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset, der stadig vender på hovedet.

7. Erstat kanylen med en ny kanyle til den intravenøse infusion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.
9. Overfør den rekonstituerede opløsning til en infusionspose (typisk med et volumen på 50 ml) med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%).
10. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal gives som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter som anført i pkt. 4.2.

Følgende virkestoffer har vist sig at være forligelige, når de tilsættes infusionsopløsninger, der indeholder Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, fluconazol, levofloxacin, dopamin, heparin og lidokain.

Daptomycin Hospira givet som 2 minutters intravenøs injektion (kun voksne patienter)

Vand må ikke anvendes til rekonstitution af Daptomycin Hospira til intravenøs injektion. Daptomycin Hospira må kun rekonstitueres med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

En koncentration af Daptomycin Hospira til injektion på 50 mg/ml opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Daptomycin Hospira til intravenøs injektion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin Hospira rekonstitueres.

UNDGÅ kraftigt omrystning af hætteglasset under eller efter rekonstitution for at minimere skumdannelse.

1. Flip off-låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre (foretag det samme med hætteglasset med natriumchloridopløsning, hvis relevant). Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle med en diameter på 21G eller mindre eller en nålefri anordning og injicer derefter opløsningen LANGSOMT gennem gummiproppens centrum direkte over produktets prop i hætteglasset.
2. Frigør sprøjten stempel, og lad sprøjten stempel udligne trykket, inden sprøjten fjernes fra hætteglasset.
3. Hold hætteglasset ved hætteglassets krave, vip hætteglasset, og bevæg hætteglasset således, at indholdet hvirvles rundt, indtil produktet er helt rekonstitueret.
4. Den rekonstituerede opløsning bør kontrolleres nøje for at sikre, at produktet er opløst og bør inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin Hospira har en klar gul til lys brunfarve.
5. Træk langsomt den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) op af hætteglasset med en steril kanyle, der har en diameter på 21G eller mindre.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe ned mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset, der stadig vender på hovedet. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespiden anbringes helt nede i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i sprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset, der stadig vender på hovedet.
7. Erstat kanylen med en ny kanyle til den intravenøse injektion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.
9. Den rekonstituerede opløsning skal injiceres intravenøst langsomt over 2 minutter som anført i pkt. 4.2.

Hætteglas med Daptomycin Hospira er kun beregnet til engangsbrug.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks efter rekonstitution (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1175/001
EU/1/17/1175/002
EU/1/17/1175/003
EU/1/17/1175/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. marts 2017

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON TIL 1 HÆTTEGLAS
KARTON TIL 5 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
daptomycin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 350 mg daptomycin.
1 ml indeholder 50 mg daptomycin efter rekonstitution med 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumhydroxid
Citronsyre

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
5 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Læs indlægssedlen angående opbevaringstid af det rekonstituerede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1175/001
EU/1/17/1175/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
daptomycin
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

350 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON TIL 1 HÆTTEGLAS
KARTON TIL 5 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
daptomycin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 500 mg daptomycin.
1 ml indeholder 50 mg daptomycin efter rekonstitution med 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til parenteral anvendelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumhydroxid
Citronsyre

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
5 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Læs indlægssedlen angående opbevaringstid af det rekonstituerede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1175/003
EU/1/17/1175/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
daptomycin
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Daptomycin Hospira 350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning daptomycin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Daptomycin Hospira
3. Sådan får du Daptomycin Hospira
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Daptomycin Hospira pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning, er daptomycin. Daptomycin er et antibakterielt middel, der kan stoppe væksten af visse bakterier. Daptomycin Hospira bruges til behandling af infektioner i huden eller i vævene under huden hos voksne og hos børn og unge (i alderen 1-17 år). Det bruges også til behandling af infektioner i blodet i forbindelse med infektion i huden.

Daptomycin Hospira bruges også hos voksne til behandling af infektioner i vævene på indersiden af hjertet (herunder hjerteklapperne), som er forårsaget af en type bakterie kaldet *Staphylococcus aureus*. Det bruges også til behandling af infektioner i blodet, som er forårsaget af samme type bakterie i forbindelse med infektion i hjertet.

Afhængig af hvilken infektion eller hvilke infektioner du har, vil din læge muligvis også ordinere andre antibakterielle midler, mens du er i behandling med Daptomycin Hospira.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Daptomycin Hospira

Du må ikke få Daptomycin Hospira:

- hvis du er allergisk over for daptomycin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).

Fortæl det til din læge eller sundhedspersonalet, hvis dette gælder for dig. Spørg din læge eller sundhedspersonalet til råds, hvis du tror, du måske er allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Daptomycin Hospira:

- Hvis du har eller tidligere har haft problemer med nyrerne. Din læge vil muligvis ændre dosis af Daptomycin Hospira (se afsnit 3 i denne indlægsseddel).
- Patienter, som behandles med Daptomycin Hospira, kan af og til få ømme, smertende eller svage muskler (se under afsnit 4 i denne indlægsseddel for yderligere information). Fortæl det

til din læge, hvis dette sker for dig. Din læge vil sørge for, at du får taget en blodprøve og vil rådgive dig, om du skal fortsætte med Daptomycin Hospira eller ej. Symptomerne forsvinder som regel i løbet af et par dage, når behandlingen med Daptomycin Hospira er ophørt.

- Hvis du nogensinde har haft et alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blæredannelse og/eller mundsår, eller alvorlige nyreproblemer efter at have taget daptomycin.
- Hvis du meget overvægtig. Det er muligt, at indholdet af Daptomycin Hospira i dit blod er højere end hos personer med en gennemsnitlig vægt, og det kan være nødvendigt at du overvåges nøje i tilfælde af bivirkninger.

Fortæl det til din læge eller sundhedspersonalet, før du får Daptomycin Hospira, hvis noget af dette gælder for dig.

Fortæl det straks til din læge eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende symptomer:

- Alvorlige, akutte allergiske reaktioner er set hos patienter i behandling med stort set alle antibiotika inklusive Daptomycin Hospira. Symptomerne kan omfatte hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, hævelser i ansigt, hals og svælg, udslæt og nældefeber, eller feber.
- Alvorlige hudlidelser ved brug af Daptomycin Hospira er blevet indberettet. De symptomer, der forekommer med disse hudlidelser, kan omfatte:
 - feber/højere feber,
 - røde hævede eller væskefyldte pletter på huden, som kan starte i armhulen eller på brystet eller i lyskenområdet, og som kan sprede sig over et stort område på kroppen,
 - blærer eller sår i munden eller på kønsdelene.
- Et alvorligt nyreproblem ved brugen af Daptomycin Hospira er blevet indberettet. Symptomerne kan omfatte feber og udslæt.
- Enhver usædvanlig prikkende fornemmelse eller følelsesløs fornemmelse i hænder eller fødder, tab af følesans eller bevægelsesproblemer. Fortæl det til din læge, hvis dette sker for dig. Din læge vil beslutte, om du skal fortsætte behandlingen.
- Diarré, særligt hvis du bemærker blod eller slim, eller hvis diarréen forværres eller er vedvarende.
- Pludselig feber eller højere feber, hoste eller vanskeligheder ved at trække vejret. Dette kan være tegn på en sjælden, men alvorlig lungesygdom, som kaldes eosinofil pneumoni. Din læge vil kontrollere dine lunger og vurdere, om du skal fortsætte behandlingen med Daptomycin Hospira.

Daptomycin Hospira kan have indflydelse på resultaterne af visse laboratorieprøver, der måler, hvor godt dit blod størkner. Resultaterne kan vise, at dit blod størkner dårligt, også selv om der ikke er noget i vejen. Der er derfor vigtigt, at din læge tager i betragtning, at du behandles med Daptomycin Hospira. Fortæl din læge, at du er i behandling med Daptomycin Hospira.

Din læge vil tage blodprøver, før du start behandlingen og jævnligt under behandlingen med Daptomycin Hospira for at kontrollere, om dine muskler tager skade af behandlingen.

Børn og unge

Daptomycin Hospira må ikke gives til børn under 1 år, da dyreforsøg har vist, at denne aldersgruppe kan få alvorlige bivirkninger.

Brug til ældre

Personer over 65 år kan få den samme dosis som andre voksne, forudsat at deres nyrer fungerer normalt.

Brug af anden medicin sammen med Daptomycin Hospira

Fortæl altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er særligt vigtigt, at du nævner følgende:

- lægemidler, der kaldes statiner eller fibrater (til at sænke kolesteroltallet) eller ciclosporin (et lægemiddel, der bruges ved transplantation for at undgå afstødning af organer, eller ved andre tilstande, f.eks. leddegigt eller astmaeksem). Det er muligt, at risikoen for bivirkninger i musklerne er større, hvis du tager et af disse lægemidler (og nogle andre lægemidler, som påvirker musklerne) samtidig med behandlingen med Daptomycin Hospira. Din læge kan

- beslutte, at du ikke skal have Daptomycin Hospira, eller at du i et stykke tid skal stoppe behandlingen med de andre lægemidler.
- smertestillende lægemidler kaldet NSAID-præparater (non-steroide antiinflammatoriske lægemidler) eller COX-2-hæmmere (f.eks. celecoxib). Disse har muligvis en virkning på virkningen af Daptomycin Hospira i nyrene.
 - orale blodfortyndende lægemidler (f.eks. warfarin), som er medicin, der forhindrer blodet i at størkne. Det kan være nødvendigt, at din læge måler dit blods størkningshastighed.

Graviditet og amning

Daptomycin Hospira gives normalt ikke til gravide kvinder. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med Daptomycin Hospira, da det udskilles i modermælken og kan påvirke barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Daptomycin Hospira har ingen kendt indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Daptomycin Hospira indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Daptomycin Hospira

Der er normalt en læge eller en sygeplejerske, der giver dig Daptomycin Hospira.

Voksne (18 år og derover)

Dosis afhænger af, hvor meget du vejer, og hvilken type infektion du behandles for.

Den normale dosis til voksne er 4 mg pr. kg legemsvægt en gang dagligt ved hudinfektioner, eller 6 mg pr. kg legemsvægt en gang dagligt for infektioner i hjertet eller infektion i blodet forbundet med hud- eller hjerteinfektion. Hos voksne patienter indgives dosis direkte ind i blodbanen (i en blodåre), enten som en infusion, der varer ca. 30 minutter, eller som en injektion, der varer ca. 2 minutter. Den samme dosis anbefales til personer over 65 år, forudsat at deres nyrer fungerer tilfredsstillende.

Hvis dine nyrer ikke fungerer tilfredsstillende, skal du måske have Daptomycin Hospira mindre hyppigt, f.eks. hver anden dag. Hvis du er i dialyse, og hvis din næste dosis af Daptomycin Hospira skal indgives på en dag, hvor du er i dialysebehandling, vil du normalt få Daptomycin Hospira efter dialysebehandlingen.

Børn og unge (1-17 år)

Dosis til børn og unge (i alderen 1-17 år) vil afhænge af patientens alder og hvilken type infektion, der behandles. Denne dosis gives direkte ind i blodbanen (i en blodåre) som en infusion, der tager omkring 30-60 minutter.

En behandling varer normalt 1-2 uger ved hudinfektioner. Ved infektioner i blodet eller hjertet og hudinfektioner vil lægen afgøre, hvor lang tid du skal behandles.

Detaljerede instruktioner i brug og håndtering findes i slutningen af denne indlægsseddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger er beskrevet herunder:

Alvorlige bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

- Overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion, herunder anafylaksi og angioødem er blevet indberettet, i nogle tilfælde under behandling med Daptomycin Hospira. Denne alvorlige allergiske reaktion kræver omgående lægebehandling. Fortæl det straks til en læge eller sundhedspersonalet, hvis du oplever nogle af følgende symptomer:
 - Brystmerter eller brystet snører sig sammen
 - Udslæt eller nældefeber
 - Hævelse omkring halsen
 - Hurtig eller svag puls
 - Hvæsende vejrtrækning
 - Feber
 - Kulderystelser eller skælven
 - Hædelse
 - Svimmelhed
 - Besvimelsesanfald
 - Metalsmag i munden.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed. Muskelproblemer kan være alvorlige, herunder nedbrydning af musklerne (rhabdomyolyse), som kan medføre nyreskade.

Andre alvorlige bivirkninger, der er blevet indberettet ved brug af Daptomycin Hospira, er:

- En sjælden men eventuelt alvorlig lungesygdom, der kaldes eosinofil pneumoni, for det meste efter mere end 2 ugers behandling. Symptomerne kan omfatte vejrtrækningsbesvær, hoste/forværret hoste eller feber/højere feber.
- Alvorlige hudlidelser. Symptomerne kan omfatte:
 - feber/højere feber,
 - røde hævede eller væskefyldte pletter på huden, som kan starte i armhulen eller på brystet eller i lyskenområdet, og som kan sprede sig over et stort område på kroppen,
 - blærer eller sår i munden eller på kønsdelene.
- Et alvorligt nyreproblem. Symptomerne kan omfatte feber og udslæt.

Hvis du oplever disse symptomer, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejersken. Lægen vil foretage yderligere undersøgelser for at stille en diagnose.

De hyppigst indberettede bivirkninger er beskrevet nedenfor:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Svampeinfektioner, som f.eks. trøske (gråhvide belægninger på mundslimhinden)
- Urinvejsinfektion
- Nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel)
- Svimmelhed, angst, søvnbesvær
- Hovedpine
- Feber, svaghed (asteni)
- Forhøjet eller lavt blodtryk
- Forstoppelse, mavesmerter
- Diarré, kvalme eller opkastning
- Luft i maven
- Udspilet eller oppustet mave
- Hududslæt eller kløe
- Smerter, kløe eller rødme på infusionsstedet
- Smerter i arme eller ben
- Blodprøver, der viser forhøjede værdier af leverenzymmer eller kreatinkinase (CK)

Andre bivirkninger, som kan forekomme efter behandling med Daptomycin Hospira, er beskrevet nedenfor:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Blodsygdomme (f.eks. forhøjet antal blodlegemer, kaldet blodplader, som kan øge tendensen til at blodet klumper sammen eller øgede niveauer af visse typer af hvide blodceller)
- Nedsat appetit
- Prikkende eller følelsesløs fornemmelse i hænder eller fødder, smagsforstyrrelser
- Rysten
- Forandringer i hjerterytmen, hedsure
- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi), betændelse af tungen
- Kløende hududslæt
- Muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvaghed, betændelse i musklerne (myositis), ledsmerter
- Nyreproblemer
- Betændelse og irritation i skeden
- Generelle smerter eller svaghedsfornemmelse, træthed
- Blodprøver, der viser øget indhold af blodsukker, serum-kreatinin, myoglobin eller lactatdehydrogenase (LDH), forlænget størkningstid af blodet eller forstyrrelser i saltbalancen
- Kløende øjne.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Gulfarvning af hud og det hvide i øjnene
- Forlænget protrombintid (forlænget størkningstid af blodet).

Hyppighed ikke kendt: (Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tyktarmsbetændelse (colitis) forårsaget af antibakterielle lægemidler, herunder pseudomembranøs colitis (alvorlig eller vedvarende diarré, der indeholder blod og/eller slim, og er forbundet med mavesmerter eller feber), nemt ved at få blå mærker, blødning fra tandkødet eller næseblod.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Daptomycin Hospira indeholder:

- Aktivt stof: daptomycin. Et hætteglas med pulver indeholder 350 mg daptomycin.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumhydroxid og citronsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

Daptomycin Hospira pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning, leveres som en lysegul til lysebrun lyofiliseret masse eller pulver i et hætteglas. Før brug blandes det med et opløsningsmiddel, så der dannes en væske.

Daptomycin Hospira fås i pakninger, der indeholder 1 hætteglas eller 5 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21419070/1/2

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: + 47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: + 1800 633 363 (toll free)

Tel: + 44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Vigtigt: Læs produktresuméet inden ordination.

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

350 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning:

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som infusion over 30 minutter eller som injektion over 2 minutter. Til forskel fra hos voksne må daptomycin ikke administreres som en 2-minutters injektion til pædiatriske patienter. Pædiatriske patienter i alderen 7 til 17 år skal have administreret daptomycin som en infusion over 30 minutter. Hos pædiatriske patienter under 7 år, der skal have en dosis på 9-12 mg/kg, skal daptomycin administreres over 60 minutter. Fremstilling af infusionsvæsken kræver et ekstra trin til fortynding som beskrevet herunder.

Daptomycin Hospira givet som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter

En 50 mg/ml koncentration af Daptomycin Hospira til infusion opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til parenteral anvendelse.

Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Daptomycin Hospira til intravenøs infusion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin Hospira rekonstitueres.

UNDGÅ kraftigt omrystning af hætteglasset under eller efter rekonstitution for at minimere skumdannelse.

1. Flip off-låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre (foretag det samme med hætteglasset med natriumchloridopløsning, hvis relevant). Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanylen med en diameter på 21G eller mindre eller med en nålefri anordning og injicer derefter opløsningen LANGSOMT gennem gummiproppens centrum direkte over produktets prop i hætteglasset.
2. Frigør sprøjtens stempel, og lad sprøjtens stempel udligne trykket, inden sprøjten fjernes fra hætteglasset.
3. Hold hætteglasset ved hætteglassets krave, vip hætteglasset, og bevæg hætteglasset således, at indholdet hvirvles rundt, indtil produktet er helt rekonstitueret.
4. Den rekonstituerede opløsning bør kontrolleres nøje for at sikre, at produktet er opløst og bør inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin Hospira har en klar gul til lys brun farve.
5. Træk langsomt den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) op af hætteglasset med en steril kanylen, der har en diameter på 21G eller mindre.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe ned mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset, der stadig vender på hovedet. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespiden anbringes helt nede i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i sprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset, der stadig vender på hovedet.
7. Erstat kanylen med en ny kanylen til den intravenøse infusion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.

9. Overfør den rekonstituerede opløsning til en infusionspose (typisk med et volumen på 50 ml) med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%).
10. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal gives som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter.

Daptomycin Hospira er hverken fysisk eller kemisk forligelig med opløsninger, der indeholder glucose. Følgende stoffer har vist sig at være forligelige, når de tilsættes infusionsopløsninger, der indeholder Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, fluconazol, levofloxacin, dopamin, heparin og lidokain.

Den samlede opbevaringstid (rekonstitueret opløsning i hætteglas og fortyndet opløsning i infusionspose) ved 25°C må ikke overstige 12 timer (24 timer ved opbevaring i køleskab).

Stabilitet af den fortyndede opløsning i infusionspose er fastsat til 12 timer ved 25°C eller 24 timer ved opbevaring i køleskab ved 2°C–8°C.

Daptomycin Hospira givet som 2 minutters intravenøs injektion (kun til voksne patienter)

Vand må ikke anvendes til rekonstitution af Daptomycin Hospira til intravenøs injektion. Daptomycin Hospira må kun rekonstitueres med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

En 50 mg/ml koncentration af Daptomycin Hospira til injektion opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Daptomycin Hospira til intravenøs injektion skal følgende instruktioner følges: Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin Hospira rekonstitueres. **UNDGÅ** kraftigt omrystning af hætteglasset under eller efter rekonstitution for at minimere skumdannelse.

1. Flip off-låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre (foretag det samme med hætteglasset med natriumchloridopløsning, hvis relevant). Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 7 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanylen med en diameter på 21G eller mindre eller med en nålefri anordning og injicer derefter opløsningen LANGSOMT gennem gummiproppens centrum direkte over produktets prop i hætteglasset.
2. Frigør sprøjtens stempel, og lad sprøjtens stempel udligne trykket, inden sprøjten fjernes fra hætteglasset.
3. Hold hætteglasset ved hætteglassets krave, vip hætteglasset, og bevæg hætteglasset således, at indholdet hvirvles rundt, indtil produktet er helt rekonstitueret.
4. Den rekonstituerede opløsning bør kontrolleres nøje for at sikre, at produktet er opløst og bør inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin Hospira har en klar gul til lys brun farve.
5. Træk langsomt den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) op af hætteglasset med en steril kanylen, der har en diameter på 21G eller mindre.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe ned mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset, der stadig vender på hovedet. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespiden anbringes helt nede i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i sprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset, der stadig vender på hovedet.
7. Erstat kanylen med en ny kanylen til den intravenøse injektion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.

9. Den rekonstituerede opløsning skal herefter injiceres intravenøst og langsomt over 2 minutter.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug af den rekonstituerede opløsning i hætteglas i 12 timer ved 25°C og i op til 48 timer ved opbevaring i køleskab (2°C–8°C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet dog anvendes straks. Anvendes opløsningen ikke straks, har brugeren ansvar for opbevaringsbetingelser og holdbarhed, som normalt kun er 24 timer ved 2°C–8°C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført ovenfor.

Hætteglas med Daptomycin Hospira er kun beregnet til engangsbrug. Enhver ubrugt rest i hætteglasset skal kasseres.

Indlægsseddel: Information til patienten

Daptomycin Hospira 500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning daptomycin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Daptomycin Hospira
3. Sådan får du Daptomycin Hospira
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Daptomycin Hospira pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning, er daptomycin. Daptomycin er et antibakterielt middel, der kan stoppe væksten af visse bakterier. Daptomycin Hospira bruges til behandling af infektioner i huden eller i vævene under huden hos voksne og hos børn og unge (i alderen 1-17 år). Det bruges også til behandling af infektioner i blodet i forbindelse med infektion i huden.

Daptomycin Hospira bruges også hos voksne til behandling af infektioner i vævene på indersiden af hjertet (herunder hjerteklapperne), som er forårsaget af en type bakterie kaldet *Staphylococcus aureus*. Det bruges også til behandling af infektioner i blodet, som er forårsaget af samme type bakterie i forbindelse med infektion i hjertet.

Afhængig af hvilken infektion eller hvilke infektioner du har, vil din læge muligvis også ordinere andre antibakterielle midler, mens du er i behandling med Daptomycin Hospira.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Daptomycin Hospira

Du må ikke få Daptomycin Hospira:

Hvis du er allergisk over for daptomycin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).

Fortæl det til din læge eller sundhedspersonalet, hvis dette gælder for dig. Spørg din læge eller sundhedspersonalet til råds, hvis du tror, du måske er allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Daptomycin Hospira:

- Hvis du har eller tidligere har haft problemer med nyrerne. Din læge vil muligvis ændre dosis af Daptomycin Hospira (se afsnit 3 i denne indlægsseddel).
- Patienter, som behandles med Daptomycin Hospira, kan af og til få ømme, smertende eller svage muskler (se under afsnit 4 i denne indlægsseddel for yderligere information). Fortæl det til din læge, hvis dette sker for dig. Din læge vil sørge for, at du får taget en blodprøve og vil

- rådgive dig, om du skal fortsætte med Daptomycin Hospira eller ej. Symptomerne forsvinder som regel i løbet af et par dage, når behandlingen med Daptomycin Hospira er ophørt.
- Hvis du nogensinde har haft et alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blæredannelse og/eller mundsår, eller alvorlige nyreproblemer efter at have taget daptomycin.
 - Hvis du meget overvægtig. Det er muligt, at indholdet af Daptomycin Hospira i dit blod er højere end hos personer med en gennemsnitlig vægt, og det kan være nødvendigt at du overvåges nøje i tilfælde af bivirkninger.
 - Fortæl det til din læge eller sundhedspersonalet, før du får Daptomycin Hospira, hvis noget af dette gælder for dig.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende symptomer:

- Alvorlige, akutte allergiske reaktioner er set hos patienter i behandling med stort set alle antibiotika inklusive Daptomycin Hospira. Symptomerne kan omfatte hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, hævelser i ansigt, hals og svælg, udslæt og nældefeber, eller feber.
- Alvorlige hudlidelser ved brug af Daptomycin Hospira er blevet indberettet. De symptomer, der forekommer med disse hudlidelser, kan omfatte:
 - feber/højere feber,
 - røde hævede eller væskefyldte pletter på huden, som kan starte i armhulen eller på brystet eller i lyskenområdet, og som kan sprede sig over et stort område på kroppen,
 - blærer eller sår i munden eller på kønsdelene.
- Et alvorligt nyreproblem ved brugen af Daptomycin Hospira er blevet indberettet. Symptomerne kan omfatte feber og udslæt.
- Enhver usædvanlig prikkende fornemmelse eller følelsesløs fornemmelse i hænder eller fødder, tab af følesans eller bevægelsesproblemer. Fortæl det til din læge, hvis dette sker for dig. Din læge vil beslutte, om du skal fortsætte behandlingen.
- Diarré, særligt hvis du bemærker blod eller slim, eller hvis diarréen forværres eller er vedvarende.
- Pludselig feber eller højere feber, hoste eller vanskeligheder ved at trække vejret. Dette kan være tegn på en sjælden, men alvorlig lungesygdom, som kaldes eosinofil pneumoni. Din læge vil kontrollere dine lunger og vurdere, om du skal fortsætte behandlingen med Daptomycin Hospira.

Daptomycin Hospira kan have indflydelse på resultaterne af visse laboratorieprøver, der måler, hvor godt dit blod størkner. Resultaterne kan vise, at dit blod størkner dårligt, også selv om der ikke er noget i vejen. Der er derfor vigtigt, at din læge tager i betragtning, at du behandles med Daptomycin Hospira. Fortæl din læge, at du er i behandling med Daptomycin Hospira.

Din læge vil tage blodprøver, før du start behandlingen og jævnligt under behandlingen med Daptomycin Hospira for at kontrollere, om dine muskler tager skade af behandlingen.

Børn og unge

Daptomycin Hospira bør ikke gives til børn under 1 år, da dyreforsøg har vist, at denne aldersgruppe kan få alvorlige bivirkninger.

Brug til ældre

Personer over 65 år kan få den samme dosis som andre voksne, forudsat at deres nyrer fungerer normalt.

Brug af anden medicin sammen med Daptomycin Hospira

Fortæl altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er særligt vigtigt, at du nævner følgende:

- lægemidler, der kaldes statiner eller fibrater (til at sænke kolesteroltallet) eller ciclosporin (et lægemiddel, der bruges ved transplantation for at undgå afstødning af organer, eller ved andre tilstande, f.eks. leddegigt eller astmaeksem). Det er muligt, at risikoen for bivirkninger i musklerne er større, hvis du tager et af disse lægemidler (og nogle andre lægemidler, som påvirker musklerne) samtidig med behandlingen med Daptomycin Hospira. Din læge kan

- beslutte, at du ikke skal have Daptomycin Hospira, eller at du i et stykke tid skal stoppe behandlingen med de andre lægemidler.
- smertestillende lægemidler kaldet NSAID-præparater (non-steroid antiinflammatoriske lægemidler) eller COX-2-hæmmere (f.eks. celecoxib). Disse har muligvis en virkning på virkningen af Daptomycin Hospira i nyrene.
 - orale blodfortyndende lægemidler (f.eks. warfarin), som er medicin, der forhindrer blodet i at størkne. Det kan være nødvendigt, at din læge måler dit blods størkningshastighed.

Graviditet og amning

Daptomycin Hospira gives normalt ikke til gravide kvinder. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med Daptomycin Hospira, da det udskilles i modermælken og kan påvirke barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Daptomycin Hospira har ingen kendt indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Daptomycin Hospira indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Daptomycin Hospira

Der er normalt en læge eller en sygeplejerske, der giver dig Daptomycin Hospira.

Voksne (18 år og derover)

Dosis afhænger af, hvor meget du vejer, og hvilken type infektion du behandles for.

Den normale dosis til voksne er 4 mg pr. kg legemsvægt en gang dagligt ved hudinfektioner, eller 6 mg pr. kg legemsvægt en gang dagligt for infektioner i hjertet eller infektion i blodet forbundet med hud- eller hjerteinfektion. Hos voksne patienter indgives dosis direkte ind i blodbanen (i en blodåre), enten som en infusion, der varer ca. 30 minutter, eller som en injektion, der varer ca. 2 minutter. Den samme dosis anbefales til personer over 65 år, forudsat at deres nyrer fungerer tilfredsstillende.

Hvis dine nyrer ikke fungerer tilfredsstillende, skal du måske have Daptomycin Hospira sjældnere, f.eks. hver anden dag. Hvis du er i dialyse, og hvis din næste dosis af Daptomycin Hospira skal indgives på en dag, hvor du er i dialysebehandling, vil du normalt få Daptomycin Hospira efter dialysebehandlingen.

Børn og unge (1-17 år)

Dosis til børn og unge (i alderen 1-17 år) vil afhænge af patientens alder og hvilken type infektion, der behandles. Denne dosis gives direkte ind i blodbanen (i en blodåre) som en infusion, der tager omkring 30-60 minutter.

En behandling varer normalt 1-2 uger ved hudinfektioner. Ved infektioner i blodet eller hjertet og hudinfektioner vil lægen afgøre, hvor lang tid du skal behandles.

Detaljerede instruktioner i brug og håndtering findes i slutningen af denne indlægsseddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger er beskrevet herunder:

Alvorlige bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

- Overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion, herunder anafylaksi og angioødem) er blevet indberettet, i nogle tilfælde under behandling med Daptomycin Hospira. Denne alvorlige allergiske reaktion kræver omgående lægebehandling. Fortæl det straks til en læge eller sundhedspersonalet, hvis du oplever nogle af følgende symptomer:
 - Brystmerter eller brystet snører sig sammen
 - Udslæt eller nældefeber,
 - Hævelse omkring halsen
 - Hurtig eller svag puls
 - Hvæsende vejrtrækning
 - Feber
 - Kulderystelser eller skælven
 - Hedeture
 - Svimmelhed
 - Besvimelsesanfald
 - Metalsmag i munden.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svaghed. Muskelproblemer kan være alvorlige, herunder nedbrydning af musklerne (rhabdomyolyse), som kan medføre nyreskade.

Andre alvorlige bivirkninger, der er blevet indberettet ved brug af Daptomycin Hospira, er:

- En sjælden men eventuelt alvorlig lungesygdom, der kaldes eosinofil pneumoni, for det meste efter mere end 2 ugers behandling. Symptomerne kan omfatte vejrtrækningsbesvær, hoste/forværret hoste eller feber/højere feber.
- Alvorlige hudlidelser. Symptomerne kan omfatte:
 - feber/højere feber,
 - røde hævede eller væskefyldte pletter på huden, som kan starte i armhulen eller på brystet eller i lyskenområdet, og som kan sprede sig over et stort område på kroppen,
 - blærer eller sår i munden eller på kønsdelene.
- Et alvorligt nyreproblem. Symptomerne kan omfatte feber og udslæt.

Hvis du oplever disse symptomer, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejersken. Lægen vil foretage yderligere undersøgelser for at stille en diagnose.

De hyppigst indberettede bivirkninger er beskrevet nedenfor:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Svampeinfektioner, som f.eks. trøske (gråhvide belægninger på mundslimhinden)
- Urinvejsinfektion
- Nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel)
- Svimmelhed, angst, søvnbesvær
- Hovedpine
- Feber, svaghed (asteni)
- Forhøjet eller lavt blodtryk
- Forstoppelse, mavesmerter
- Diarré, kvalme eller opkastning
- Luft i maven
- Udspilet eller oppustet mave
- Hududslæt eller kløe
- Smerter, kløe eller rødme på infusionsstedet
- Smerter i arme eller ben

- Blodprøver, der viser forhøjede værdier af leverenzzymer eller kreatinkinase (CK)

Andre bivirkninger, som kan forekomme efter behandling med Daptomycin Hospira, er beskrevet nedenfor:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Blodsygdomme (f.eks. forhøjet antal blodlegemer, kaldet blodplader, som kan øge tendensen til at blodet klumper sammen eller øgede niveauer af visse typer af hvide blodceller)
- Nedsat appetit
- Prikkende eller følelsesløs fornemmelse i hænder eller fødder, smagsforstyrrelser
- Rysten
- Forandringer i hjerterytmen, hedsure
- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi), betændelse af tungen
- Kløende hududslæt
- Muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvaghed, betændelse i musklerne (myositis), ledsmerter
- Nyreproblemer
- Betændelse og irritation i skeden
- Generelle smerter eller svaghedsfornemmelse, træthed
- Blodprøver, der viser øget indhold af blodsukker, serum-kreatinin, myoglobin eller lactatdehydrogenase (LDH), forlænget størkningstid af blodet eller forstyrrelser i saltbalancen
- Kløende øjne.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Gulfarvning af hud og det hvide i øjnene
- Forlænget protrombintid (forlænget størkningstid af blodet).

Hyppeghed ikke kendt: (Hyppegheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tyktarmsbetændelse (colitis) forårsaget af antibakterielle lægemidler, herunder pseudomembranøs colitis (alvorlig eller vedvarende diarré, der indeholder blod og/eller slim, og er forbundet med mavesmerter eller feber) nemt ved at få blå mærker, blødning fra tandkødet eller næseblod.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Daptomycin Hospira indeholder:

- Aktivt stof: daptomycin. Et hætteglas med pulver indeholder 500 mg daptomycin.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumhydroxid og citronsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

Daptomycin Hospira pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning, leveres som en lysegul til lysebrun lyofiliseret masse eller pulver i et hætteglas. Før brug blandes det med et opløsningsmiddel, så der dannes en væske.

Daptomycin Hospira fås i pakninger, der indeholder 1 hætteglas eller 5 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21419070/1/2

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: + 1800 633 363 (toll free)

Tel: + 44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: + 40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: + 46 (0)8 550 520 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Vigtigt: Læs produktresuméet inden ordination.

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

500 mg pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning:

Hos voksne kan daptomycin administreres intravenøst som infusion over 30 minutter eller som injektion over 2 minutter. Til forskel fra hos voksne må daptomycin ikke administreres som en 2-minutters injektion til pædiatriske patienter. Pædiatriske patienter i alderen 7-17 år skal have administreret daptomycin som en infusion over 30 minutter. Hos pædiatriske patienter under 7 år, der skal have en dosis på 9-12 mg/kg, skal daptomycin administreres over 60 minutter. Fremstilling af opløsning til infusion kræver et ekstra trin til fortynding som beskrevet herunder.

Daptomycin Hospira givet som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter

En 50 mg/ml koncentration af Daptomycin Hospira til infusion kan opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til parenteral anvendelse.

Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Daptomycin Hospira til intravenøs infusion skal følgende instruktioner følges:

Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin Hospira rekonstitueres.

UNDGÅ kraftigt omrystning af hætteglasset under eller efter rekonstitution for at minimere skumdannelse.

1. Flip off-låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre (foretag det samme med hætteglasset med natriumchloridopløsning, hvis relevant). Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanyle med en diameter på 21G eller mindre eller med en nålefri anordning og injicer derefter opløsningen LANGSOMT gennem gummiproppens centrum direkte over produktets prop i hætteglasset.
2. Frigør sprøjtens stempel, og lad sprøjtens stempel udligne trykket, inden sprøjten fjernes fra hætteglasset.
3. Hold hætteglasset ved hætteglassets krave, vip hætteglasset, og bevæg hætteglasset således, at indholdet hvirvles rundt, indtil produktet er helt rekonstitueret.
4. Den rekonstituerede opløsning bør kontrolleres nøje for at sikre, at produktet er opløst og bør inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin Hospira har en klar gul til lys brun farve.
5. Træk langsomt den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) op af hætteglasset med en steril kanyle, der har en diameter på 21G eller mindre.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe ned mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset, der stadig vender på hovedet. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespidsen anbringes helt nede i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i sprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset, der stadig vender på hovedet.
7. Erstat kanylen med en ny kanyle til den intravenøse infusion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.

9. Overfør den rekonstituerede opløsning til en infusionspose (typisk med et volumen på 50 ml) med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%).
10. Den rekonstituerede og fortyndede opløsning skal gives som intravenøs infusion over 30 eller 60 minutter.

Daptomycin Hospira er ikke fysisk eller kemisk forligelig med opløsninger, der indeholder glucose. Følgende har vist sig at være forligelige, når de tilsættes infusionsopløsninger, der indeholder Daptomycin Hospira: aztreonam, ceftazidim, ceftriaxon, gentamicin, fluconazol, levofloxacin, dopamin, heparin og lidokain.

Den samlede opbevaringstid (rekonstitueret opløsning i hætteglas og fortyndet opløsning i infusionspose) ved 25°C må ikke overstige 12 timer (24 timer ved opbevaring i køleskab).

Stabilitet af den fortyndede opløsning i infusionspose er fastsat til 12 timer ved 25°C eller 24 timer ved opbevaring i køleskab ved 2°C–8°C.

Daptomycin Hospira givet som 2 minutters intravenøs injektion (kun hos voksne patienter)

Vand må ikke anvendes til rekonstitution af Daptomycin Hospira til intravenøs injektion. Daptomycin Hospira må kun rekonstitueres med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

En 50 mg/ml koncentration af Daptomycin Hospira til injektion opnås ved rekonstitution af det lyofiliserede produkt med 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse.

Det fuldt rekonstituerede produkt fremstår klart, og der er eventuelt et par små bobler eller skum langs kanten på hætteglasset.

Ved fremstilling af Daptomycin Hospira til intravenøs injektion skal følgende instruktioner følges: Der skal anvendes aseptisk teknik, når lyofiliseret Daptomycin Hospira rekonstitueres. **UNDGÅ** kraftigt omrystning af hætteglasset under eller efter rekonstitution for at minimere skumdannelse.

1. Flip off-låget af polypropylen skal fjernes, så gummiproppens midte kan ses. Tør toppen af gummiproppen af med en spritserviet eller et andet desinfektionsmiddel og lad den tørre (foretag det samme med hætteglasset med natriumchloridopløsning, hvis relevant). Efter rensning må gummiproppen ikke berøres eller komme i kontakt med noget andet. Træk 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til parenteral anvendelse op i en sprøjte ved anvendelse af en steril kanylen med en diameter på 21G eller mindre eller med en nålefri anordning og injicer derefter opløsningen LANGSOMT gennem gummiproppens centrum direkte over produktets prop i hætteglasset.
2. Frigør sprøjtens stempel, og lad sprøjtens stempel udligne trykket, inden sprøjten fjernes fra hætteglasset.
3. Hold hætteglasset ved hætteglassets krave, vip hætteglasset, og bevæg hætteglasset således, at indholdet hvirvles rundt, indtil produktet er helt rekonstitueret.
4. Den rekonstituerede opløsning bør kontrolleres nøje for at sikre, at produktet er opløst og bør inspiceres visuelt for partikler før brug. Rekonstituerede opløsninger af Daptomycin Hospira har en klar gul til lys brun farve.
5. Træk langsomt den rekonstituerede væske (50 mg daptomycin/ml) op af hætteglasset med en steril kanylen, der har en diameter på 21G eller mindre.
6. Vend hætteglasset på hovedet for at lade opløsningen løbe ned mod gummiproppen. Brug en ny sprøjte og stik kanylen ind i hætteglasset, der stadig vender på hovedet. Mens hætteglasset stadig holdes på hovedet, skal kanylespiden anbringes helt nede i bunden af opløsningen i hætteglasset, mens opløsningen trækkes op i sprøjten. Før kanylen fjernes fra hætteglasset, skal stemplet trækkes helt tilbage i sprøjten for at få al opløsningen ud af hætteglasset, der stadig vender på hovedet.
7. Erstat kanylen med en ny kanylen til den intravenøse injektion.
8. Fjern luft, store luftbobler og eventuel overskydende opløsning for at få den korrekte dosis.

9. Den rekonstituerede opløsning skal herefter injiceres intravenøst og langsomt over 2 minutter.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug af den rekonstituerede opløsning i hætteglas i 12 timer ved 25°C og i op til 48 timer ved opbevaring i køleskab (2°C–8°C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet dog anvendes straks. Anvendes opløsningen ikke straks, har brugeren ansvar for opbevaringsbetingelser og holdbarhed, som normalt kun er 24 timer ved 2°C–8°C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført ovenfor.

Hætteglas med Daptomycin Hospira er kun beregnet til engangsbrug. Enhver ubrugt rest i hætteglasset skal kasseres.